

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006 年 2 月 9 日 (09.02.2006)

PCT

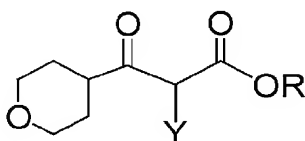
(10) 国際公開番号
WO 2006/013920 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 309/06
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/014289
- (22) 国際出願日: 2005 年 8 月 4 日 (04.08.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
 特願2004-227629 2004 年 8 月 4 日 (04.08.2004) JP
 特願2004-227630 2004 年 8 月 4 日 (04.08.2004) JP
 特願2005-068467 2005 年 3 月 11 日 (11.03.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒7558633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西野 繁栄 (NISHINO, Shigeyoshi). 弘津 健二 (HIROTSU, Kenji). 島 秀好 (SHIMA, Hidetaka). 岩本 圭司 (IWAMOTO, Keiji).
- (74) 代理人: 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒1050001 東京都港区虎ノ門 1 丁目 2 番 1 2 号 S V A X T S ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: 2-SUBSTITUTED-3-(4-TETRAHYDROPYRANYL)-3-OXOPROPANOIC ESTER AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル及びその製法

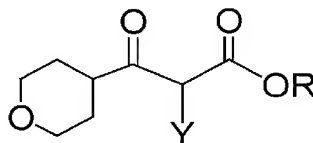


(1)

(57) Abstract: This invention provides a 2-substituted-3-(4-tetrahydropyranyl)-3-oxopropanoic ester represented by general formula (1) wherein Y represents a halogen atom or an acyloxy group, and R represents a hydrocarbon group, and a process for producing the same.

(57) 要約:

本発明は、一般式(1):



(1)

式中、Yは、ハロゲン原子又はアシルオキシ基を表し、Rは、炭化水素基を表す、

で示される2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル及びその製法に関する。

WO 2006/013920 A1



添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル
及びその製法

技術分野

[0001] 本発明は、2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル及びその製法に関し、更に詳しくは、2-ハロゲノ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル又は2-アシルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル及びそれらの製法にする。2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルは、医薬や農薬等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

背景技術

[0002] 本発明の2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルは、新規な化合物であり、従来までにその存在や製法は全く知られていなかった。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

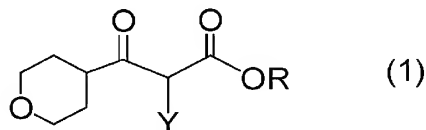
[0003] 本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、簡便な方法によって、2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルを高収率で製造出来る、工業的に好適な2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル及びその製法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0004] 前記課題に鑑み、本発明者らが鋭意検討を行った結果、以下に示す簡便な方法によって2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルを高収率で製造出来る方法を見出し、本発明を完成させた。

[0005] 即ち、本発明の課題は、一般式(1)：

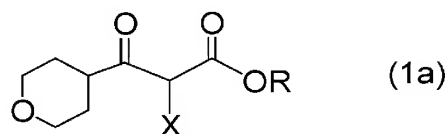
[0006]



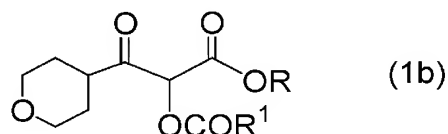
[0007] 式中、Yは、ハロゲン原子又はアシルオキシ基を表し、Rは、炭化水素基を表す、

で示される2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル(以下、化合物(1)と称する)によって解決される。

[0008] 本発明においては、前記式(1)で示される化合物(1)において、Yがハロゲン原子である下記一般式(1a)：



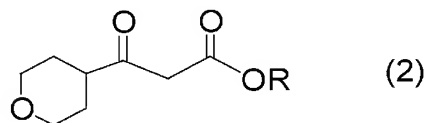
式中、Xは、ハロゲン原子を表し、Rは前記と同義である、
で示される2-ハロゲノ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル(以下、化合物(1a)と称する)又はYがアシルオキシ基である下記一般式(1b)：



式中、R¹は、水素原子又は炭化水素基を表し、Rは前記と同義である、
で示される2-アシルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル(以下、化合物(1b)と称する)が好ましい。

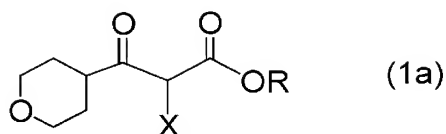
[0009] 本発明の課題は、又、一般式(2)：

[0010]



[0011] 式中、Rは、前記と同義である、
で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル(以下、化合物(2)と称する)にハロゲン化剤を反応させることを特徴とする、一般式(1a)：

[0012]



[0013] で示される化合物(1a)の製法によっても解決される。

[0014] 本発明の課題は、更に、前記一般式(1a)で示される2-ハロゲノ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルと、一般式(3)：



式中、 R^1 は、前記と同義である、

で示される有機カルボン酸(以下、化合物(3)と称する)又はその塩とを反応させることを特徴とする、一般式(1b)で示される2-アシルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル(化合物(1b))の製法によっても解決される。

発明の効果

[0015] 本発明により、簡便な方法によって、2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルを高収率で製造することが可能であり、且つ、工業的に好適な2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル及びその製法を提供することが出来る。

発明を実施するための最良の形態

[0016] 本発明の新規な化合物(1)は、前記の一般式(1)で示される。その一般式(1)において、Yは、ハロゲン原子又はアシルオキシ基であり、ハロゲン原子としては、具体的には、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、好ましくは塩素原子、臭素原子である。又、アシルオキシ基における R^1 は、水素原子又は炭化水素基であるが、具体的には、例えば、水素原子；メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等の炭素原子数1～12のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基等の炭素原子数3～12のシクロアルキル基；ベンジル基、フェ

ネチル基等のアラルキル基;フェニル基、トリル基、キシリル基、ナフチル基等のアリール基が挙げられるが、好ましくは水素原子、炭素原子数1~6のアルキル基、炭素原子数3~8のシクロアルキル基であり、最も好ましくは水素原子、メチル基、*t*-ブチル基、シクロヘプチル基である。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

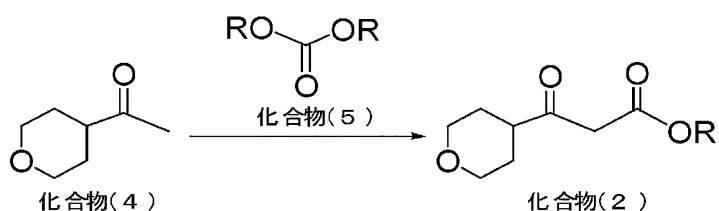
[0017] 又、Rは、炭化水素基であり、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等の炭素原子数1~12のアルキル基;ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基;フェニル基、トリル基、キシリル基、ナフチル基等のアリール基が挙げられるが、好ましくは炭素原子数1~6のアルキル基であり、最も好ましくはメチル基、エチル基である。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

[0018] 本発明の化合物(1)において、Yがハロゲン原子である式(1a)で示される化合物(1a)は、前記の化合物(2)にハロゲン化剤を反応させることによって得られる。

[0019] 本発明の反応において使用する化合物(2)は、前記の一般式(2)で示される。その一般式(2)において、Rは、前記と同義である。なお、化合物(2)は、反応工程式(1)

[0020]

[反応工程式(1)]



[0021] 式中、Rは、前記と同義である、

で示されるように、4-アセチルテトラヒドロピラン(化合物(4))と炭酸ジエステル(化合物(5))とを反応させることによって得ることが出来る化合物である(後の参考例1に記載)。

[0022] 本発明において使用される化合物(2)としては、例えば、

3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル、
 3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル、
 3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸*n*-プロピル、

3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸イソプロピル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸n-ブチル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸イソブチル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸sec-ブチル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸tert-ブチル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸n-ペンチル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸n-ヘキシル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸n-ヘプチル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸n-オクチル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチルヘキシル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸n-ノニル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸n-デシル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸ベンジル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸フェネチル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸フェニル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸トリル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸キシリル及び
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸ナフチル
等が挙げられるが、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸n-プロピル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸イソプロピル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸n-ブチル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸イソブチル、
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸sec-ブチル及び
3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸tert-ブチル
等が好ましい。

- [0023] 本発明の反応において使用するハロゲン化剤としては、化合物(2)を化合物(1)に導けるハロゲン化剤ならば特に限定されないが、反応操作や後処理の容易さから、フッ素分子、フッ化水素酸、フッ化ピリジニウム、N-フルオロビス(トリフルオロメチル)スルホンアミド等のフッ素化剤;塩素分子、オキシ塩化リン、塩化スルフリル、塩化チオニル、N-クロロスクシンイミド、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン、五塩化リン、濃塩酸、過塩素酸t-ブチルエステル、塩化銅、塩化鉄等の塩素化剤;臭素分子、オキシ臭化リン、臭化スルフリル、臭化チオニル、N-ブロモスクシンイミド、臭化水素酸、臭化銅、臭化鉄等の臭素化剤;ヨウ素分子、N-ヨードスクシンイミド等のヨウ素化剤が挙げられるが、好ましくはフッ素分子、塩素分子、塩化スルフリル、塩化チオニル、臭素分子、臭化スルフリル、臭化チオニル、N-ブロモスクシンイミド、ヨウ素分子、N-ヨードスクシンイミド、更に好ましくは塩素分子、塩化スルフリル、塩化チオニル、臭素分子、臭化スルフリル、臭化チオニル、N-ブロモスクシンイミドが使用される。
- [0024] 前記ハロゲン化剤の使用量は、化合物(2)1モルに対して、好ましくは0.5~2.0モル、更に好ましくは0.8~1.5モルである。
- [0025] 本発明の反応は、溶媒の存在下又は非存在下において行われる。溶媒を使用する場合には、その溶媒の種類については、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類;クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類;ニトロベンゼン等のニトロ化芳香族炭化水素類;塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類;N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、シクロプロピルメチルエーテル等のエーテル類;アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類;二硫化炭素が挙げられるが、好ましくは芳香族炭化水素類、ハロゲン化脂肪族炭化水素類、エーテル類、更に好ましくは芳香族炭化水素類、ハロゲン化脂肪族炭化水素類が使用される。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。
- [0026] 前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、化合物(2)1gに対して、好ましくは0~20g、更に好ましくは0~5gである。
- [0027] 本発明の反応は、例えば、化合物(2)及びハロゲン化剤を混合し、攪拌しながら反

応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは-30～100℃、更に好ましくは-20～50℃であり、反応圧力は特に制限されない。

[0028] なお、本発明の上記反応によって化合物(1a)が得られるが、これは、反応終了後、中和、抽出、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

[0029] 本発明により得られる式(1a)で示される化合物(1a)としては、例えば、

2-フルオロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル、
2-フルオロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル、
2-フルオロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸プロピル、
2-フルオロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸ブチル、
2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル、
2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル、
2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸プロピル、
2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸ブチル、
2-ブロモ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル、
2-ブロモ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル、
2-ブロモ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸プロピル、
2-ブロモ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸ブチル、
2-ヨード-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル、
2-ヨード-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル、
2-ヨード-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸プロピル及び
2-ヨード-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸ブチル
等が挙げられ、これらの中でも、
2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル、
2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル、
2-ブロモ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル及び
2-ブロモ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル
等が好ましい。

- [0030] 本発明の化合物(1)において、Yがアシルオキシ基である式(1b)で示される化合物(1b)は、前記の化合物(1a)と前記の有機カルボン酸化合物(3)とを反応させることによって得られる。
- [0031] 本発明の反応において使用する有機カルボン酸化合物(3)は、前記の一般式(3)で示される。その一般式(3)において、 R^1 は、前記と同義である。なお、有機カルボン酸化合物(3)の塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の四級アンモニウム塩が挙げられる。
- [0032] 本発明において使用される有機カルボン酸化合物(3)としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、2-メチルプロピオン酸、吉草酸、ヘキサン酸、ピバリン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、シクロペンチルカルボン酸、シクロヘキシルカルボン酸、シクロヘプチルカルボン酸、シクロオクチルカルボン酸、安息香酸及びこれらのナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩又はテトラブチルアンモニウム塩等が挙げられるが、ギ酸、酢酸、ピバリン酸、シクロヘプチルカルボン酸及びこれらのナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩又はテトラブチルアンモニウム塩等がより好ましく用いられる。
- [0033] 前記化合物(3)又はその塩の使用量は、化合物(1a)1モルに対して、好ましくは0.1～10モル、更に好ましくは0.1～5.0モルである。
- [0034] 本発明の反応は塩基の存在下で行うのが望ましく、使用する塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン等の三級アミン類；ピリジン、メチルピリジン、ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のアルカリ金属カルボン酸塩；ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられるが、好ましくは三級アミン類、ピリジン類、アルカリ金属カルボン酸塩、更に好ましくは三級アミン類、特に好ましくはトリエチルアミン、トリブチルアミンが使用される。なお、これらの塩基は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。
- [0035] 前記塩基の使用量は、化合物(1a)1モルに対して、好ましくは0～10モル、更に好

ましくは0～5.0モルである。

[0036] 本発明の反応は、溶媒中にて行われるのが好ましく、使用する溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、水；トリエチルアミン、トリブチルアミン等のアミン類；ピリジン、メチルピリジン、ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；キノリン、イソキノリン、メチルイソキノリン等のキノリン類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；スルホラン等のスルホン類；n-プロピルアルコール、n-ブチルアルコール等のアルコール類；ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、シクロプロピルメチルエーテル等のエーテル類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のカルボン酸エステル類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル類が挙げられるが、好ましくはアミド類、尿素類、スルホキシド類、ニトリル類、更に好ましくはアミド類、ニトリル類が使用される。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

[0037] 前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、化合物(1a) 1gに対して、好ましくは0.5～50g、更に好ましくは1～20gである。

[0038] 本発明の反応は、例えば、化合物(1a)、化合物(3)又はその塩、塩基及び溶媒を混合し、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは-20～150℃、更に好ましくは0～120℃、特に好ましくは10～100℃であり、反応圧力は特に制限されない。

[0039] なお、本発明の上記反応によって化合物(1b)が得られるが、これは、反応終了後、中和、抽出、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

[0040] 本発明により得られる式(1b)で示される化合物(1b)としては、例えば、
2-ホルミルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル、
2-ホルミルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル、
2-ホルミルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸プロピル、
2-ホルミルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸ブチル、

2-アセトキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル、
2-アセトキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル、
2-アセトキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸プロピル、
2-アセトキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸ブチル、
2-ピバロイルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル、
2-ピバロイルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル、
2-ピバロイルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸プロピル、
2-ピバロイルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸ブチル、
2-シクロヘプチルカルボニルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸
メチル、
2-シクロヘプチルカルボニルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸
エチル、
2-シクロヘプチルカルボニルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸
プロピル及び
2-シクロヘプチルカルボニルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸
ブチル
等が挙げられ、これらの中でも、
2-ホルミルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル、
2-ホルミルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル、
2-アセトキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル、
2-アセトキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル、
2-ピバロイルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル、
2-ピバロイルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル、
2-シクロヘプチルカルボニルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸
メチル及び
2-シクロヘプチルカルボニルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸
エチル
等が好ましい。

実施例 1

[0041] 次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0042] 参考例1(化合物(2)[R=メチル基];3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び蒸留装置を備えた内容積500mlのガラス製フラスコに、4-アセチルテトラヒドロピラン35.0g(273mmol)、炭酸ジメチル280.0g(3.1mol)及びナトリウムメトキシド16.3g(302mmol)を加え、副生するメタノールを留出させながら、80～85℃で2時間反応させた。反応終了後、反応液を5～10℃まで冷却した後、反応液にトルエン175ml、6mol/l塩酸55ml(330mmol)、水35mlの順で加えた。有機層を分離した後、水層をトルエン70mlで2回抽出した。有機層を減圧下で濃縮した後、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=1/1(容量比))で精製して、無色液体として、純度93.9%(示差屈折率による分析値)の3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル40.9gを得た(単離収率:76%)。

3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルの物性値は以下の通りであった。

[0043] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ (ppm)})$; 1.68～1.82(4H,m)、2.66～2.72(1H,m)、3.38～3.47(2H,m)、3.51(2H,s)、3.75(3H,s)、3.97～4.04(2H,m)

CI-MS(m/e); 187(M+1)

[0044] 実施例1(化合物(1a)[X=塩素原子、R=メチル基];2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積25mlのガラス製フラスコに、参考例1で合成した3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル16g(85.9mmol)を加え、氷水浴下で0℃まで冷却した。次いで、塩化スルフリル11.6g(85.9mmol)をゆるやかに滴下した後、室温で15時間反応させた。反応終了後、反応液を再び0℃まで冷却し、水32ml及びトルエン48mlをゆるやかに滴下し、10分間攪拌した後に、有機層を分液した。水層をトルエン16mlで抽出し、該有機層と抽出液を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、薄茶色油状液体として

、純度94.6% (ガスクロマトグラフィーによる面積百分率) の2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル18.5gを得た(単離収率:92%)。

2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルは、以下の物性で示される新規な化合物である。

[0045] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ (ppm)})$; 1.74~1.83(4H,m)、3.06~3.16(1H,m)、3.41~3.50(2H,m)、3.85(3H,s)、3.99~4.05(2H,m)、4.93(1H,s)、3.86(0.50H,s)、12.48(0.17H,J=1.46Hz, d)

CI-MS(m/e); 221(M+1)、223(M+3)

[0046] 実施例2(化合物(1a) [X=臭素原子、R=メチル基]; 2-ブロモ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルの合成)

実施例1において、ハロゲン化剤を臭素に代えて同様の反応を行うことにより、収率良く2-ブロモ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルが合成出来る。

[0047] 実施例3(化合物(1b) [R、R¹=メチル基]; 2-アセトキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積100mlのガラス製フラスコに、実施例1と同様の方法で合成した2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル9.46g(42.9mmol)、酢酸3.0g(49.8mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド30mlを加えた。次いで、攪拌しながらトリエチルアミン5.0g(49.8mmol)をゆるやかに滴下し、室温で14時間反応させた。反応終了後、反応液にトルエン100mlを加えた後、濾過した。濾物をトルエン50mlで洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて減圧下で濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=2/1(容量比))で精製し、無色液体として、純度99.9%以上(ガスクロマトグラフィーによる面積百分率)の2-アセトキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル9.2gを得た(単離収率:88%)。

2-アセトキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルは、以下の物性値で示される新規な化合物である。

[0048] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ (ppm)})$; 1.68~1.87(4H,m)、2.24(3H,s)、2.99~3.06(1H,m)、3.40~3.51(2H,m)、3.83(3H,s)、3.98~4.03(2H,m)、5.66(1H,s)

CI-MS(m/e); 245(M+1)

- [0049] 実施例4(化合物(1b) [R, R¹=メチル基]; 2-アセトキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積30mlのガラス製フラスコに、実施例1と同様の方法で合成した2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル3.0g(13.6mmol)、酢酸カリウム1.47g(15.0mmol)、酢酸10.5g(174.7mmol)及び無水酢酸1.1g(10.6mmol)を加え、攪拌しながら115～120℃で8時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、トルエン60mlを加えた後、濾過した。濾物をトルエン20mlで洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて減圧下で濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=1/1(容量比))で精製し、無色液体として、純度97.2%(ガスクロマトグラフィーによる面積百分率)の2-アセトキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル1.49gを得た(単離収率: 45%)。

- [0050] 実施例5(化合物(1b) [R=メチル基、R¹=t-ブチル基]; 2-ピバロイルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積100mlのガラス製フラスコに、実施例1と同様の方法で合成した2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル8.0g(36.3mmol)、ピバリン酸4.7g(46.3mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド40mlを加えた。次いで、攪拌しながらトリエチルアミン4.7g(46.3mmol)をゆるやかに滴下し、室温で16時間反応させた。反応終了後、反応液に酢酸エチル100ml及び水100mlを加え、有機層を分液した。次いで、水層を酢酸エチル100mlで抽出し、該有機層と抽出液を合わせて減圧下で濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=2/1(容量比))で精製し、無色液体として、純度99.1%(ガスクロマトグラフィーによる面積百分率)の2-ピバロイルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル10.4gを得た(単離収率: 99%)。

2-ピバロイルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルは、以下の物性値で示される新規な化合物である。

- [0051] ¹H-NMR(CDCl₃, δ (ppm)); 1.30(9H,s)、1.68～1.87(4H,m)、2.96～3.03(1H,m)、3.39

～3.50(2H,m)、3.82(3H,s)、3.98～4.03(2H,m)、5.59(1H,s)

CI-MS(m/e); 287(M+1)

- [0052] 実施例6(化合物(1a) [X=塩素原子、R=メチル基]; 2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルのトルエン溶液の合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積50mlのガラス製フラスコに、参考例1と同様の方法で合成した3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル51.1g(274mmol)及びトルエン51mlを加え、氷水浴下で-15～-10℃まで冷却した。次いで、塩化スルフリル38.8g(176mmol)を、液温を-15～-5℃に保ちながらゆるやかに滴下した後、室温で19時間反応させた。反応終了後、反応液を-10～-5℃まで冷却し、水153mlをゆるやかに滴下し30分間攪拌した。次いで、有機層を分液した後、飽和塩化ナトリウム水溶液153ml、5質量%炭酸水素ナトリウム水溶液153ml、飽和塩化ナトリウム水溶液153mlの混合液、5質量%炭酸水素ナトリウム水溶液153mlの順で洗浄し、2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルのトルエン溶液83.9gを得た。

- [0053] 実施例7(化合物(1b) [R=メチル基、R¹=水素原子]; 2-ホルミルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積200mlのガラス製フラスコに、ギ酸7.57g(165mmol)、トリエチルアミン16.6g(165mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド82mlを加えた後、実施例6で合成した2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルのトルエン溶液33.5gをゆるやかに滴下し、攪拌しながら室温で一晩反応させた。反応終了後、反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液168ml及び酢酸エチル168mlを加えた後、有機層を分液し、水層を酢酸エチル168mlで抽出した。次いで、該有機層と抽出液を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液67ml及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液67mlで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=10/1→10/3(容量比))で精製し、黄色液体として、2-ホルミルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル11.0gを得た(3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル基準の単離収率:43%)。

2-ホルミルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルは、以下の物性値で示される新規な化合物である。

[0054] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ (ppm)})$; 1.52~2.08(4H,m)、2.99~3.12(1H,m)、3.41~3.52(2H,m)、3.85(3H,s)、4.01~4.09(2H,m)、5.76(1H,d,J=0.9Hz)、8.17(1H,d,J=0.7Hz)
CI-MS(m/e); 231(M+1)

[0055] 実施例8(化合物(1a) [X=塩素原子、R=メチル基]; 2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルのトルエン溶液の合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積50mlのガラス製フラスコに、参考例1と同様の方法で合成した3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル4.79g(25.7mmol)及びトルエン4.8mlを加え、氷水浴下で-15~-10℃まで冷却した。次いで、塩化スルフリル3.65g(27.0mmol)を、液温を-15~-5℃に保ちながらゆるやかに滴下した後、室温で19時間反応させた。反応終了後、反応液を-10~-5℃まで冷却し、水14mlをゆるやかに滴下し30分間攪拌した。次いで、有機層を分液した後、飽和塩化ナトリウム水溶液14ml、5質量%炭酸水素ナトリウム水溶液14mlと飽和塩化ナトリウム水溶液4.8mlの混合液、5質量%炭酸水素ナトリウム水溶液9.6ml、飽和塩化ナトリウム水溶液4.8mlの順で洗浄し、2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルのトルエン溶液4.8mlを得た。

[0056] 実施例9(化合物(1b) [R=メチル基、R¹=シクロヘプチル基]; 2-シクロヘプチルカルボニルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積200mlのガラス製フラスコに、シクロヘプチルカルボン酸4.76g(33.5mmol)、トリエチルアミン3.38g(33.4mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド19mlを加えた後、実施例8で合成した2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルのトルエン溶液4.8mlをゆるやかに滴下し、攪拌しながら室温で18時間反応させた。反応終了後、反応液に水24ml及び酢酸エチル24mlを加え、有機層を分液し、水層を酢酸エチル24mlで抽出した。次いで、該有機層と抽出液を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液9.8mlで2回洗浄した後に減圧下で濃縮し、濃縮物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=10/1→10/3(容量比))で精製し、無色液体として、2-シクロヘプチルカルボニルオ

キシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル3.68gを得た(3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル基準の単離収率:44%)。

2-シクロヘプチルカルボニルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルは、以下の物性値で示される新規な化合物である。

[0057] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta (\text{ppm}))$; 1.52~2.06(16H,m)、2.64~2.73(1H,m)、2.97~3.07(1H,m)、3.40~3.50(2H,m)、3.82(3H,s)、4.00(2H,d,J=11.7Hz)、5.63(1H,s)

CI-MS(m/e); 327(M+1)

[0058] 実施例10(化合物(1b) [R、R¹=メチル基]; 2-アセトキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルの合成)

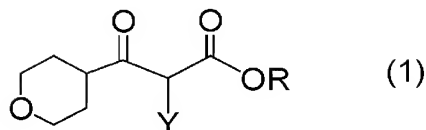
攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積20Lのガラス製フラスコに、アセトニトリル1462g及び酢酸872g(14.52mol)を加え、液温を20~40℃に保ちながら、トリエチルアミン1102g(10.89mol)をゆるやかに滴下した。次いで、実施例1と同様の方法で合成した2-クロロ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル1509.1g(6.84 mol)のトルエン／アセトニトリル混合溶液3262gをゆるやかに滴下し、攪拌しながら39~41℃で7時間、更に、トリエチルアミン73.5g(0.73mol)及び酢酸43.6g(0.73mol)を滴下し、攪拌しながら1時間反応させた。反応終了後、トルエン3515gを添加した後、液温を5℃以下に保ちながら、水743g、20重量%塩化ナトリウム水溶液2231gの順で滴下し5分間攪拌させた後、有機層を分液した。得られた有機層の液温を5℃以下に保ちながら、20重量%食塩水3110gをゆるやかに滴下して5分間攪拌した後に有機層を分液した(この操作を2回繰り返した)。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過後、濾物をトルエン1169gで洗浄した。その後、濾液と洗浄液を合わせ、減圧下で濃縮し、2-アセトキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル1532.6gを含む茶色液体1750gを得た(単離収率;92%)。

産業上の利用可能性

[0059] 本発明は、2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル及びその製法に関するものであり、得られる2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルは、医薬や農薬等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

請求の範囲

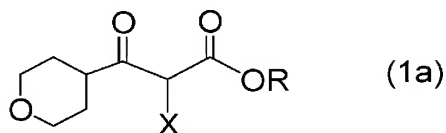
[1] 一般式(1):



式中、Yは、ハロゲン原子又はアシルオキシ基を表し、Rは、炭化水素基を表す、

で示される2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル。

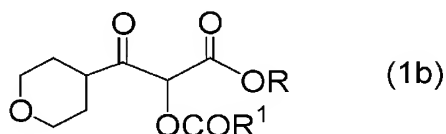
[2] 式(1)で示される化合物が、一般式(1a):



式中、Xは、ハロゲン原子を表し、Rは、前記と同義である、

で示される2-ハロゲノ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルである
請求の範囲第1項記載の2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エス
テル。

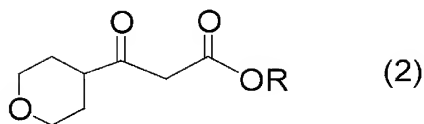
[3] 式(1)で示される化合物が、一般式(1b):



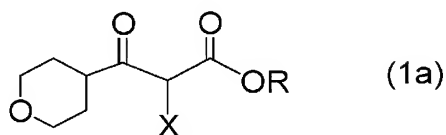
式中、R¹は、水素原子又は炭化水素基を表し、Rは、前記と同義である、

で示される2-アシルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステル
である請求の範囲第1項記載の2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン
酸エステル。

[4] 一般式(2):



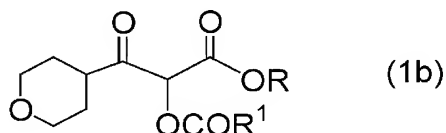
式中、Rは、炭化水素基を表す、
 で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルにハロゲン化剤を
 反応させ、一般式(1a)：



式中、Xは、ハロゲン原子を表し、Rは、前記と同義である、
 で示される2-ハロゲノ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルを得、
 次いで、必要に応じて、得られた化合物と、一般式(3)：



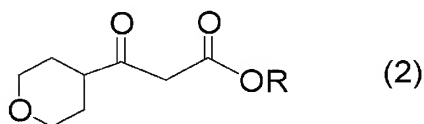
式中、 R^1 は、水素原子又は炭化水素基を表す、
 で示される有機カルボン酸又はその塩とを反応させることを特徴とする、一般式(1)：



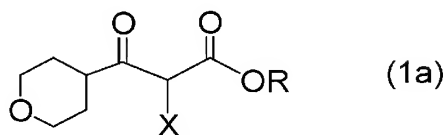
式中、 R^1 及びRは、前記と同義である、
 で示される2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルの製法。

[5] 式(1a)の化合物と式(3)の化合物の反応を塩基の存在下に行う請求の範囲第4項
 記載の2-置換-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルの製法。

[6] 一般式(2)：

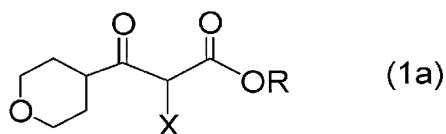


式中、Rは、炭化水素基を表す、
 で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルにハロゲン化剤を
 反応させることを特徴とする、一般式(1a)：



式中、Xは、ハロゲン原子を表し、Rは、前記と同義である、
 で示される2-ハロゲノ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルの製
 法。

- [7] ハロゲン化剤の使用量が、化合物(2)1モルに対して、0.5～2.0モルである請求の
 範囲第6項記載の2-ハロゲノ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステ
 ルの製法。
- [8] 反応を溶媒中で行う請求の範囲第6項記載の2-ハロゲノ-3-(4-テトラヒドロピラニル
)-3-オキソプロパン酸エステルの製法。
- [9] 溶媒が、芳香族炭化水素類、ハロゲン化脂肪族炭化水素類及びエーテル類からな
 る群より選ばれる少なくとも1種の溶媒である請求の範囲第6項記載の2-ハロゲノ-3-(
 4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルの製法。
- [10] 一般式(1a)：

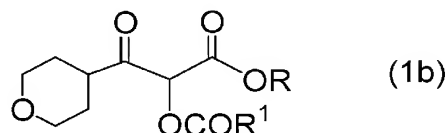


式中、Xは、ハロゲン原子を表し、Rは、炭化水素基を表す、
 で示される2-ハロゲノ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルと、一
 般式(3)：



式中、R¹は、水素原子又は炭化水素基を表す、

で示される有機カルボン酸又はその塩とを反応させることを特徴とする、一般式(1b) :



式中、 R^1 及びRは、前記と同義である、

で示される2-アシルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルの製法。

- [11] 塩基の存在下、反応を行う請求の範囲第10項記載の2-アシルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルの製法。
- [12] 塩基が三級アミン類である請求の範囲第10項記載の2-アシルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルの製法。
- [13] 反応を溶媒中で行う請求の範囲第10項記載の2-アシルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルの製法。
- [14] 溶媒が、アミド類、尿素類、スルホキシド類及びニトリル類からなる群より選ばれる少なくとも1種の溶媒である請求の範囲第10項記載の2-アシルオキシ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エステルの製法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/014289

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D309/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D309/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAOLD (STN), CAPLUS (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VARTANYAN, R.S., Synthesis of some novel biheterocyclic systems - derivatives of piperidine, tetrahydropyran and tetrahydro thiopyran, Tezisy Dokl. - Sov. - Indiiskii Simp.Khim.Prir.Soedin., 5th (1978), page 16, Publisher: Akad.Nauk.Armyanskoi SSR, Yerevan, USSR.	1-14
Y	US 2004/082651 A1 (MORPHOCHEM AG, DE), 29 April, 2004 (29.04.04), Page 31 & WO 2002/32844 A2 & DE 10051136 A1 & AU 200221693 A & DE 10134172 A1 & EP 1358144 A1 & US 6867333 B2	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 August, 2005 (19.08.05)

Date of mailing of the international search report

06 September, 2005 (06.09.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/014289

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X P, Y	WO 2005/058859 A1 (Ube Industries, Ltd.), 30 June, 2005 (30.06.05) (Family: none)	1-3 4-14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D309/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D309/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAOLD(STN), Caplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	VARTANYAN, R. S., Synthesis of some novel biheterocyclic systems - derivatives of piperidine, tetrahydropyran and tetrahydrothiopyran, Tezisy Dokl. - Sov.-Indiiskii Simp. Khim. Priir. Soedin., 5th (1978), p.16 Publisher: Akad. Nauk Armyanskoi SSR, Yerevan, USSR.	1-14
Y	US 2004/082651 A1 (MORPHOCHEM AG, DE) 2004.04.29 第31頁 & WO 2002/32844 A2 & DE 10051136 A1 & AU 200221693 A & DE 10134172 A1 & EP 1358144 A1 & US 6867333 B2	1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.08.2005

国際調査報告の発送日

06.9.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P

9837

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X P, Y	WO 2005/058859 A1 (宇部興産株式会社) 2005.06.30 (ファミリーなし)	1-3 4-14